

(54) SOLUBLE OINTMENT CONTAINING PROSTAGLANDIN DERIVATIVE

(11) 4-243827 (A) (43) 31.8.1992 (19) JP

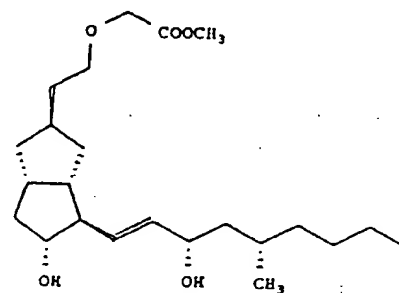
(21) Appl. No. 3-25511 (22) 25.1.1991

(71) SUMITOMO PHARMACEUT CO LTD (72) MASATAKE MIURA(1)

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>. A61K31/557, A61K9/06, A61K31/557, A61K47/14, A61K47/44

**PURPOSE:** To obtain a soluble ointment having excellent stability and containing a prostaglandin I<sub>2</sub> derivative effective against peripheral circulatory disturbance such as ulcerous dermatosis, vibration disease, Buerger's disease and Raynaud's disease by using a specific base and a solubilizing agent.

**CONSTITUTION:** The objective stable soluble ointment containing prostaglandin I<sub>2</sub> derivative can be produced by compounding (A) an active component consisting of the compound of formula or its isomer, (B) a base consisting of a higher paraffinic hydrocarbon, preferably microcrystalline wax, paraffin, white petrolatum, liquid paraffin or a mixture of two or more kinds of the above substances and (C) a solubilizing agent consisting of a fatty acid ester, preferably isopropyl palmitate or isopropyl myristate. The amount of the component A is e.g. 0.000005-0.05wt.%, preferably 0.00005-0.01wt.% and that of the component C is 0.05-50wt.%, preferably 1-10wt.% based on the total amount of the ointment.



(54) TREATING AGENT FOR AUTOIMMUNE DISEASE

(11) 4-243832 (A) (43) 31.8.1992 (19) JP

(21) Appl. No. 3-23665 (22) 22.1.1991

(71) KANEBO LTD (72) SHOJI NAKAI(3)

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>. A61K35/78

**PURPOSE:** To provide an agent containing extract of NINJIN-YOEITO (a kind of compounded Chinese herb drugs) as an active component and effectively usable for the perfect treatment and prevention of autoimmune diseases such as disseminated lupus erythematosus and articular rheumatism.

**CONSTITUTION:** The objective treating agent for autoimmune disease contains, as an active component, NINJIN-YOEITO extract obtained from NINJIN-YOEITO composed of 2.0-4.0 pts.wt. of NINJIN (root of Panax ginseng), 3.0-5.0 pts.wt. of TOUKI (root of Angelica acutiloba), 1.0-50 pts.wt. of SHAKUYAKU (root of Paeonia albiflora), 3.0-5.0 pts.wt. of JIOU (root of Rehmannia glutinosa), 3.0-5.0 pts.wt. of BYAKUJUTSU (rhizome of Atractylodes lancea), 3.0-5.0 pts.wt. of BUKURYO (sclerotium of Poria cocos), 1.5-3.5 pts.wt. of KEIHI (bark of Cinnamomum cassia), 0.5-3.5 pts.wt. of OUGI (root of Astragalus huantchy), 1.0-3.5 pts.wt. of CHINPI (peel of Citrus unshu), 0.5-3.0 pts.wt. of ONJI (root of Polygala tenuifolia), 0.5-2.5 pts.wt. of GOMISHI (fruit of Schizandra chinensis) and 0.5-2.5 pts.wt. of KANZOU (root of Glycyrrhiza glabra).

(54) 11 $\beta$ -HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE INHIBITOR

(11) 4-243833 (A) (43) 31.8.1992 (19) JP

(21) Appl. No. 3-25101 (22) 28.1.1991

(71) TSUMURA & CO(1) (72) FUMIAKI MARUMO

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>. A61K35/78, A61K31/705, C12N9/99//C07H15/256

**PURPOSE:** To provide a compound having 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase-inhibiting activity and useful as medicines such as antiinflammatory agent and tonic.

**CONSTITUTION:** The objective 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase inhibitor contains Panax ginseng, its extract or ginsenoside Rd as an active component.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-243827

(43) 公開日 平成4年(1992) 8月31日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/557	ADA	7252-4C		
9/06	H	7329-4C		
	G	7329-4C		
	C	7329-4C		
31/557	ABR			

審査請求 未請求 請求項の数 3 (全 7 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平3-25511

(22) 出願日 平成3年(1991) 1月25日

(71) 出願人 000183370

住友製薬株式会社

大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号

(72) 発明者 三浦 正剛

大阪府茨木市藤垣内1丁目3番45号 住友製薬株式会社内

(72) 発明者 松下 原章

大阪府茨木市藤垣内1丁目3番45号 住友製薬株式会社内

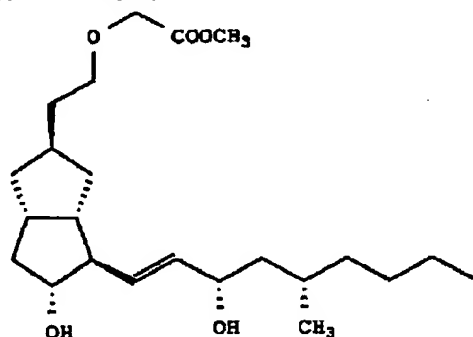
(54) 【発明の名称】 プロスタグランジン誘導体含有溶解型軟膏剤

(57) 【要約】

【目的】 プロスタグランジン I: 誘導体を含有する安定性の優れた溶解型軟膏剤を供することにある。

\* 【構成】 薬効成分として式〔1〕

【化1】



〔1〕

で表される化合物あるいはその異性体、基剤として高級パラフィン系炭化水素、及び可溶化剤として脂肪酸エステルを含有することを特徴とするプロスタグランジン I: 誘導体含有溶解型軟膏剤。

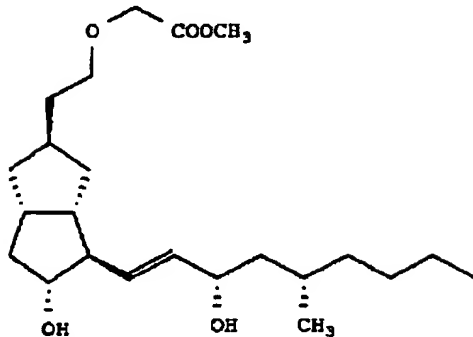
【効果】 本発明により潰瘍性皮膚疾患、振動病、パージャ病及びレイノー病等の末梢循環不全に対して有効なプロスタグランジン I: 誘導体含有溶解型軟膏剤が得られた。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 薬効成分として式〔1〕

【化1】



で表される化合物あるいはその異性体、基剤として高級パラフィン系炭化水素、及び可溶化剤として脂肪酸エステルを含有することを特徴とするプロスタグランジンI：誘導体含有溶解型軟膏剤。

【請求項2】 基剤である高級パラフィン系炭化水素がマイクロクリスタリンワックス、パラフィン、白色ワセリン、流動パラフィン、あるいはこれらの2種以上の混合物である請求項1記載のプロスタグランジンI：誘導体含有溶解型軟膏剤。

【請求項3】 可溶化剤である脂肪酸エステルがバルミチン酸イソプロピル、あるいはミリスチン酸イソプロピルである請求項1記載のプロスタグランジンI：誘導体含有溶解型軟膏剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明はプロスタグランジンI：誘導体含有する安定性の優れた溶解型軟膏剤に関する。

【0002】

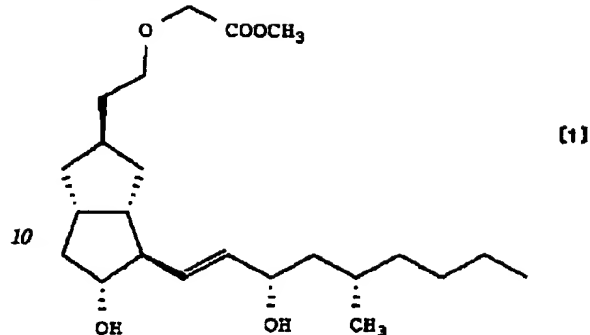
【従来の技術】 従来より各種皮膚潰瘍の治療剤としては、抗生物質や抗菌剤、酵素等を含有した軟膏、皮膚清拭液または吸水性の高分子の粉末、創傷被覆剤等が使用されている。しかし、これらの治療効果は十分とはいえず、近年、抗潰瘍作用、末梢循環改善作用、血小板凝集抑制作用あるいは血管拡張作用のあるプロスタグランジンE類、プロスタグランジンF類を経皮吸収型製剤として皮膚潰瘍に適用しようと試みられている。（日皮会誌、90（1980）、1031-1034；現代医療、17（1985）、2172-2176；皮膚、31（1990）、59-64）

【0003】 また次の式〔1〕で表される化合物及びその異性体が優れた末梢循環改善作用を有すること、およびそれらを含有する懸濁型軟膏剤あるいは外用液剤についても報告されている。（特開昭第59-141536号公報、特開昭第60-156640号公報及び特開昭第63-307820号公報）

2

式〔1〕

【化2】



【0004】

【発明が解決しようとする課題】 しかし、懸濁型軟膏剤は必ずしもすべての临床上の要求をみたすものではない。その結果プロスタグランジンI：誘導体含有する溶解型軟膏剤の出現が望まれている。とはいえ、単に通常の溶解型軟膏剤の処方を用いただけでは安定な軟膏剤は得られない状況にある。

【0005】

【課題を解決するための手段】 本発明者は上記課題を解決するために鋭意検討を重ねた結果、基剤及び可溶化剤の組み合わせを選択することによりプロスタグランジンI：誘導体含有する安定な溶解型軟膏剤を見出し本発明を完成するに至った。

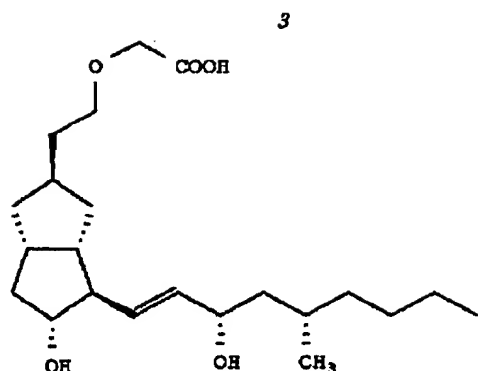
【0006】

すなわち本発明は、薬効成分として前記式〔1〕で表される化合物あるいはその異性体、基剤として高級パラフィン系炭化水素、及び可溶化剤として脂肪酸エステルを含有することを特徴とするプロスタグランジンI：誘導体含有溶解型軟膏剤に関する。

【0007】

本発明に用いられる薬効成分の前記式〔1〕で表される2-〔(1S, 3R, 5S, 6R, 7R)-7-ヒドロキシ-6-〔(1E)-〔(3S, 5S)-3-ヒドロキシ-5-メチル-1-ノネニル〕ビシクロ〔3, 3, 0〕オクター-3-イル〕エトキシ酢酸メチル（以下化合物Aで略す）及びその異性体はプロスタグランジンI：誘導体の安定型プロドラッグであり、経皮吸収された後に、組織中のエステラーゼによりエステル基が切断され、薬理活性を有する式〔2〕で表されるカルボン酸型の化合物及びその異性体となり、末梢循環改善作用を示す。式〔2〕

【化3】



(2)

【0008】本発明において、化合物Aの異性体とは化合物Aの光学対掌体、化合物Aの幾何異性体およびその幾何異性体の光学対掌体を含む。

【0009】薬効成分である化合物Aあるいはその異性体の軟膏剤全量に対する濃度は治療効果のある量であればいくらでもよいが、例えば0.000005~0.05%の範囲が挙げられる。好ましい範囲としては0.0005~0.01%、更に好ましい範囲としては0.0015~0.0005%が挙げられる。

【0010】基剤として用いられる高級パラフィン系炭化水素としては、例えばマイクロクリスタリンワックス、パラフィンワックス、パラフィン、白色ワセリン、半流動パラフィン、流動パラフィン、軽質流動パラフィンあるいはこれらの2種以上の混合物が挙げられる。好ましい高級パラフィン系炭化水素としては例えばマイクロクリスタリンワックス、パラフィン、白色ワセリン、流動パラフィン、パラフィンあるいはこれらの2種以上の混合物が挙げられる。

【0011】可溶化剤として用いられる脂肪酸エステルとしては、例えばパルミチン酸イソプロピル、ミリスチン酸イソプロピル、リノール酸エチル、ミリスチン酸ミリスチル、イソオクタン酸セチル、アジピン酸ジイソプロピル、ミリスチン酸オクチルドデシル等の高級脂肪酸エステル、あるいは例えばジカプリル酸エチレングリコール、ジイソオクタン酸エチレングリコール、ジカプリル酸プロピレングリコール、ジカプリン酸プロピレングリコール、ジオクタン酸プロピレングリコール、中鎖脂肪酸トリグリセリド、トリ-2-エチルヘキサン酸グリセリン等の脂肪酸の多価アルコールエステルが挙げられる。好ましい高級脂肪酸エステルとしては、例えばパルミチン酸イソプロピル、ミリスチン酸イソプロピル等が挙げられる。

【0012】可溶化剤の配合量としては、例えば軟膏剤

全量の0.05~50重量%の範囲で使用される。好ましい配合量としては使用感、薬効等の点から、軟膏剤全量の1~10重量%の範囲が好ましい。

【0013】また本発明に於いては、必要に応じて防腐剤などを配合することもできる。配合できる防腐剤としては、プロスタグランジンI；誘導体の安定性に問題のないもの、例えばパラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチルなどのパラオキシ安息香酸エステルが挙げられる。好ましいパラオキシ安息香酸エステルとしては、例えばパラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピルなどが挙げられる。

【0014】防腐剤の配合量は皮膚刺激抑制の点から、例えば軟膏剤全量の2重量%以下の範囲が挙げられる。好ましい配合量としては0.1重量%以下の範囲である。

【0015】本発明の溶解型軟膏剤は通常の方法で調製することができる。例えばプロスタグランジンI；誘導体を可溶化剤に加え、更に必要に応じて防腐剤を加えて溶解させる。この溶液を別に加温溶解させた高級パラフィン系炭化水素、またはこれらの2種以上の混合物に添加したのち、均一に混合し、冷却する方法などが挙げられる。

【0016】

【効果】本発明により潰瘍性皮膚疾患、振動病、パージャーマン病及びレイノー病等の末梢循環不全に対して有効なプロスタグランジンI；誘導体を含有する安定な溶解型軟膏剤が得られた。

【0017】

【実施例】次に実施例を示し、本発明をさらに詳しく説明する。なお、本発明はこれにより限定されるものではない。

【0018】実施例1

化合物A 0.05gをミリスチン酸イソプロピル 5gに溶解させた。この溶液を溶解したマイクロクリスタリンワックス適量に添加し、全量100gに調製したのち、これを均一に混合し、冷却して溶解型軟膏剤を得た。

【0019】実施例2~15

実施例1の方法に従い表1~4に示した成分の全量100gの溶解型軟膏剤を製造した。

【0020】表1

【表1】

実施例 番号	化合物A の量	基剤 及びその量	可溶化剤 及びその量(g)	防腐剤 及びその量(g)
2	0.05g	パラフィン 適量	ミリスチン酸イソ プロピル 5g	無

【0021】表2

【表2】

実施例 番号	化合物A の量	基剤 及びその量	可溶化剤 及びその量(g)	防腐剤 及びその量(g)
3	0.05g	白色ワセリン 適量	ミリスチン酸イソ プロピル 5g	無
4	0.05g	流動パラフィン 20g 白色ワセリン 適量	ミリスチン酸イソ プロピル 5g	無
5	0.05g	パラフィン 5g 白色ワセリン 適量	ミリスチン酸イソ プロピル 5g	パラオキシ安息 香酸プロピル 0.03g パラオキシ安息 香酸メチル 0.03g
6	0.000005 g	パラフィン 10g 流動パラフィン 30g 白色ワセリン 適量	ミリスチン酸イソ プロピル 1g	無

【0022】表3

【表3】

実施例 番号	化合物A の量	基剤 及びその量	可溶化剤 及びその量(g)	防腐剤 及びその量(g)
7	0.0015g	パラフィン 5g 流動パラフィン 5g 白色ワセリン 適量	ミリスチン酸イソ プロピル 7g	無

7	8			
8	0.005g	パラフィン 5g 流動パラフィン 10g 白色ワセリン 適量	ミリスチン酸イソ プロピル 10g	無
9	0.0005g	パラフィン 3g 流動パラフィン 20g 白色ワセリン 適量	ミリスチン酸イソ プロピル 5g	パラオキシ安息 香酸プロピル 0.03g パラオキシ安息 香酸メチル 0.03g

【0023】表4

【表4】

実施例 番号	化合物A の量	基剤 及びその量	可溶化剤 及びその量(g)	防腐剤 及びその量(g)
10	0.00015g	パラフィン 3g 流動パラフィン 20g 白色ワセリン 適量	ミリスチン酸イソ プロピル 5g	パラオキシ安息 香酸プロピル 0.03g パラオキシ安息 香酸メチル 0.03g
11	0.0005g	パラフィン 3g 流動パラフィン 20g 白色ワセリン 適量	ミリスチン酸イソ プロピル 5g	パラオキシ安息 香酸プロピル 0.03g パラオキシ安息 香酸メチル 0.03g
12	0.05g	パラフィン 3g 流動パラフィン 20g 白色ワセリン 適量	ミリスチン酸イソ プロピル 5g	パラオキシ安息 香酸プロピル 0.03g パラオキシ安息 香酸メチル 0.03g

## 【0024】比較例1

化合物A 0.05gにプロピレングリコールを適量添加し、全量を100gに調整し外用剤を得た。

## 【0025】比較例2～6

実施例1または比較例1の方法に従い、表5～6に示した成分の全量100gの外用剤を製造した。

## 【0026】表5

【表5】

比較例 番号	化合物A の量	基剤 及びその量	可溶化剤 及びその量(g)	抗酸化剤 及びその量(g)
-----------	------------	-------------	------------------	------------------

9	10			
2	0.05g	ポリエチレング リコール 適量		無
3	0.05g	サラシミツロウ 適量	ミリスチン酸イソ プロピル 5g	無
4	0.05g	精製ラノリン 適量	ミリスチン酸イソ プロピル 5g	無

【0027】表6

【表6】

比較例 番号	化合物A の量	基剤 及びその量	可溶化剤 及びその量(g)	抗酸化剤 及びその量(g)
5	0.05g	サラシミツロウ 10g 精製ラノリン 7g 白色ワセリン 適量	ミリスチン酸イソ プロピル 5g	無
6	0.05g	サラシミツロウ 10g 精製ラノリン 7g 白色ワセリン 適量	ミリスチン酸イソ プロピル 5g	ジブチルヒドロ キシトルエン 0.05g

【0028】(安定性評価) 実施例1～7と比較  
例1～6で得られた製剤を50℃で3ヶ月間保存し、化  
合物Aの残存率についてHPLC法にて測定した。結果

を表7に示す。

【0029】表7

【表7】

サンプル	残存率 (%)	サンプル	残存率 (%)
実施例1	97	比較例1	24
2	100	2	87
3	98	3	35
4	99	4	31
5	100	5	85
6	100	6	81

(7)

特開平4-243827

11

12

フロントページの続き

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

A 6 1 K 47/14

G 7329-4C

47/44

B 7329-4C